

（課題名）MOG 抗体関連疾患における髄液中 MOG 抗体測定の意味

研究分担者	藤原 一男	福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座
共同研究者	松本 勇貴	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	金子 仁彦	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	三須 建郎	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	高井 良樹	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	黒田 宙	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	高橋 利幸	国立病院機構 米沢病院 神経内科
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

【背景】MOG 抗体関連疾患(MOGAD)における髄液の MOG 抗体検出と臨床表現型との関連及び髄液 MOG-IgG の診断における特異性は明らかではない。

【方法】2015 年 8 月から 2018 年 1 月までに当院に紹介された血清及び髄液が共に得られている 48 人の AQP4-IgG 陽性視神経脊髄炎(NMOSD)、99 人の多発性硬化症(MS)、467 人の特発性中枢性脱髄疾患(CNSDD)及び 74 人の変性疾患を含むその他の疾患患者を対象に、血清及び髄液の MOG-IgG を測定し、抗体価と臨床表現型との関連を検討した。

【結果】血清では、NMOSD、MS 及びその他の神経疾患に MOG-IgG 陽性となる例はなかったが、111 人(24%)の CNSDD 患者に MOG-IgG が陽性であった。髄液では、NMOSD 及びその他の神経疾患患者では MOG-IgG はすべて陰性であったが、MS で 2 例(2.0%)、CNSDD 患者の 116 人(25%)に MOG-IgG が陽性であった。計 133 人の MOGAD 患者を認めた(血清髄液共に陽性 n=94, 血清のみ陽性 n=17, 髄液のみ陽性 n=22 人)。髄液のみ陽性例には、4 例の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、4 例の皮質性脳炎(CE)、2 例の NMOSD、9 例の脊髄炎が含まれいずれの症例も MOGAD に矛盾しなかった。血清抗体価がより高値である集団は、ADEM の患者が有意に多かった。髄液抗体価がより高値である集団は、有意に ADEM 及び CE の患者が多く、髄液細胞数、髄液中の Myelin basic protein(MBP)、オリゴクローナルバンドの陽性率、脳病変を有する割合が有意に高かった。

【結論】これまで MOGAD に診断には血中の MOG-IgG が検査されてきたが、髄液のみ MOG-IgG 陽性の集団も ADEM や CE などの典型的な MOGAD と考えられる症例が含まれており、MOGAD を疑った場合には血清の抗 MOG 抗体が陰性の場合、髄液まで調べる必要があると考えられる。

A. 研究目的

近年、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、皮質性脳炎(CE)、視神経脊髄炎(NMOSD)、視神経炎(ON)、脊髄炎(MY)をはじめとした中枢の炎症性疾患患者の一部に Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) を標的とした自己抗体(MOG-IgG)が認められることが明らかになり、それらは MOG 抗体関連疾患(MOGAD)と呼ばれている。経験的に、MOG-IgG の測定は血清で評価されることが多いが、髄液での検討の有用性は明らかではない。また血清抗体価は定量的に、両側性視神経炎の表現型と関連しているとの報告があるが、髄液抗体価と臨床表現型の関連は明らかではな

い。そこで我々は、髄液抗体価の測定は、MOGAD の診断感度を向上させると仮説をたて、髄液での MOG-IgG 検査の有用性を検討すると共に抗体価を測定し、臨床表現型との関連を明らかにするため本研究を実施した。

B. 研究方法

2015年8月から2018年1月までに当院に紹介となった、血清及び髄液が共に得られている48人のアクアポリン4(AQP4)-IgG陽性NMOSD、99人の多発性硬化症(MS)、467人の特発性中枢性脱髄疾患(CNSDD)及び74人の変性疾患を含むその他の疾患患者を対象に、血清及び髄液のMOG-IgGを測定し、それぞれの特異度を検討した。また、

抗MOG抗体が陽性であった場合、二人の評価者が独立に臨床表現型を評価し、ADEM、CE、NMOSD、ON、MY、その他に分類した。また、その抗体価を測定し、多変量解析にて抗体価と臨床表現型との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学倫理委員会の承認を経て実施された。また被検者より書面による同意を得た。

C. 研究結果

血清では、AQP4-IgGNMOSD、MS及びその他の神経疾患患者にMOG-IgG陽性となる者はなかったが、111人(24%)のCNSDD患者にMOG-IgGが陽性であった(図1)。髄液では、NMOSD及びその他の神経疾患患者ではMOG-IgGはすべて陰性であったが、MSで2例(2.0%)、CNSDD患者の116人(25%)にMOG-IgGが陽性であった(図1)。髄液のMOG-IgGの特異度は、99%(95%信頼区間97-100%)であった。計133人のMOGAD患者を認めた(血清髄液共に陽性 n=94, 血清のみ陽性 n=17, 髄液のみ陽性 n=22人)。髄液のみ陽性例には、4例のADEM、4例のCE、2例のNMOSD、9例のMYが含まれいずれの症例もMOGADの表現型に矛盾しなかった。血清抗体価がより高値である集団は、ADEMの患者が有意に多かった。髄液抗体価がより高値である集団は、有意にADEMとCEの患者が多く、髄液細胞数、髄液中のMyelin basic protein(MBP)、オリゴクローナルバンドの陽性率、脳病変を有する割合が有意に高かった。

D. 考察

本研究では、原因不明の中枢性脱髄疾患の患者の4.7%(22/467)に、髄液のみMOG-IgGが検出され、その表現系はMOGADに矛盾しなかった。髄液を検査しない場合これらの患者は適切にMOGADと診断されず治療されない可能性が残され、髄液検査の有用性が示唆された。また髄液抗体価は血清抗体価と異なり、CEとの関連が明らかになった。。

E. 結論

これまで MOGAD に診断には血中の

MOG-IgG が検査されてきたが、本研究により髄液のみ陽性の集団も、ADEM や CE などの典型的な MOGAD と考えられる症例が含まれており、MOGAD を疑った場合には血清の MOG 抗体が陰性の場合には髄液も検査することが肝要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 62nd Annual Meeting of Japanese Society of Neurology, (Kyoto, Japan), May 2021 (hybrid).
2. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 37th Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 2021 (Virtual)
3. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 33rd Annual Meeting of Japanese Society for Neuroimmunology, October 2021 (Virtual)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

図 1 血清及び髄液の MOG-IgG 抗体価

